

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 9 月 27 日 (27.09.2001)

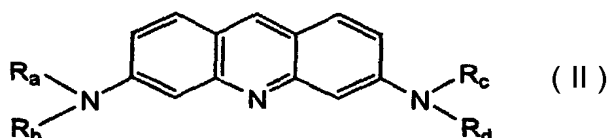
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/70699 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 219/08, 241/46, A61K 51/04 (74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3-7 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/02205
- (22) 国際出願日: 2001 年 3 月 21 日 (21.03.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-80083 2000 年 3 月 22 日 (22.03.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ビーエフ研究所 (BF RESEARCH INSTITUTE, INC.) [JP/JP]; 〒532-8686 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17-85 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 工藤幸司 (KUDO, Yukitsuka) [JP/JP]; 〒565-0842 大阪府吹田市千里山東1丁目15-11 第1ヴィラサンテ105 Osaka (JP). 鈴木雅子 (SUZUKI, Masako) [JP/JP]; 〒564-0022 大阪府吹田市末広町19-3 Osaka (JP). 末元隆寛 (SUEMOTO, Takahiro) [JP/JP]; 〒562-0031 大阪府箕面市小野原東1丁目1-55 RAVIR402号室 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AZURE A ANALOGUES USEFUL AS PROBES IN THE DIAGNOSTIC IMAGING FOR DISEASES DUE TO ACCUMULATION OF AMYLOID AND COMPOSITIONS FOR DIAGNOSTIC IMAGING CONTAINING THE ANALOGUES

(54) 発明の名称: アズールA類似化合物によるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブおよびそれを含む画像診断用組成物



(57) Abstract: Compounds of the general formula (II), particularly BF-009, useful as probes in the diagnostic imaging for diseases due to accumulation of amyloid; and compositions and kits for the diagnostic imaging for diseases due to accumulation of amyloid. In said formula R_a , R_b , R_c , and R_d are each independently C_{2-4} alkyl.

[続葉有]

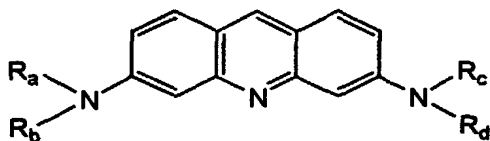


WO 01/70699 A1



(57) 要約:

アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブとして使用される、
式 (I I) :



[式中、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して炭素数2～4個のアルキル基を表す]

で示される化合物、とりわけBF-009、それを含むアミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物およびキット。

明 細 書

アズールA類似化合物によるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブおよびそれを含む画像診断用組成物

本発明は、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ、詳細には陽電子放出核種により標識されたプローブ、ならびに該プローブを含む画像診断用組成物に関する。

従来の技術および発明の目的

アミロイドが蓄積する疾患には、体内の種々の器官や組織への不溶性原線維性蛋白（アミロイド）の沈着を特徴とする種々の疾病があり、アルツハイマー病やダウン症候群等が含まれる。このうち、アルツハイマー病（AD）は現在最も治療の困難な疾病の1つとされており、正確な早期診断が望まれている。

アルツハイマー病は、主として初老期から老年期に起こる進行性の痴呆を特徴とする疾患である。病理学的には大脳の全体的な萎縮、神経細胞の著しい変性と脱落、神経原線維変化と老人斑の出現を特徴とする。アルツハイマー病に代表される痴呆の最大のリスクファクターは加齢であることが知られている。したがって、高齢人口の増加に伴う患者数の増加は、特に、高齢化社会となっている日本、アメリカ、ヨーロッパ諸国において顕著であり、それに対する医療コストはこれらの国の医療システムを危機におとめている。

なお、我が国においてはアルツハイマー病患者数は約100万人と推定され、今後人口の高齢化に伴いその患者数は増大することが確実視されている。アルツハイマー病患者にかかわる費用は介護費用を含めると年間患者1人当たり250万円を超えると考えられていることから、すでに我が国では2兆5千億円を超える社会経済的コストを払っていることになる。アルツハイマー病において痴呆症状が顕在化する以前ないしはできるだけ早期に治療を加えることは、大きな医療経済的効果をもたらすことはいまや世界の常識となっている。しかし現状ではこ

これらの段階のアルツハイマー病を正確に診断することは極めて困難である。

現在のアルツハイマー病診断方法は各種あるが、我が国においては長谷川式、ADAS、MMSE等の、アルツハイマー病が疑われる個体の認知機能の低下を定量的に評価する方法が一般的であり、まれに画像診断法（MRI、CT等）が補助的に用いられている。しかしこれらの診断法では病気を確定するには不十分であり、確定診断には生前における脳の生検（バイオプシー）、死後脳の病理組織学的検査が必要である。このように、アルツハイマー病の診断法についても精力的な研究が行われているにもかかわらず、それほどの進歩がみられないでいる。多くの研究の結果、最初の臨床症状が現れるかなり前（長い場合は約40年前）にはすでにアルツハイマー病特徴的な神経変性が始まっていることが判ってきた。また同病においては患者を取り巻く家族または臨床家が最初の臨床症状に気づいた時には、すでに脳内病理像は取り返しのつかない状態まで進行していることが知られている。上述のような病状の進行特性および患者数の激増を考え合わせると、アルツハイマー病の正確な早期診断の必要性ならびに意義は極めて大きい。

アルツハイマー病の病理組織像は2つの主徴に代表される。すなわち老人斑および神経原線維変化である。前者の主構成成分は β シート構造をとったアミロイド β 蛋白であり、後者のそれは過剰リン酸化されたタウ蛋白である。アルツハイマー病の確定診断はこれらの病理学的特徴が患者脳内に出現することをよりどころとしている。アルツハイマー病の発症機序におけるアミロイド β 蛋白の意義については以下のことがわかっている（柳沢勝彦、井原康夫：神経研究の進歩、第41巻、70－79ページ、1997年、東海林幹男：デメンチア・ジャパン、第11巻、43－50ページ、1997年、玉岡晃：デメンチア・ジャパン、第11巻、51－57ページ、1997年参照）。

1. アミロイド β 蛋白（A β ）のびまん性沈着がアルツハイマー病脳における最も早期の神経病理学的変化であるとされていること。

2. A β の前駆体アミロイドプレカーサー蛋白（APP）遺伝子に点突然変異をもつ家族性アルツハイマー病が存在しすること。

3. 2の遺伝子を導入した培養細胞においてA β の産生異常が認められること。

4. 家族性アルツハイマー病の大半を占めるプレセニリン遺伝子異常において

もA β の産生異常が認められること。

5. APPをコードする遺伝子が存在する21番染色体のトリソミーを有するダウン症候群候群脳では早期にアルツハイマー病脳と同様な神経病理学的変化が出現すること。

このように、アミロイド β 蛋白はアルツハイマー病を包含するアミロイドが蓄積する疾患に特徴的であり、密接な関連性を有している。したがって、体内、特に脳内で β シート構造をとったアミロイド β 蛋白をマーカーとして検出することが、アミロイドが蓄積する疾患、特にアルツハイマー病の重要な診断方法の1つとなる。

アルツハイマー病をはじめとするアミロイドが蓄積する疾患の診断を目的として、体内、特に脳内アミロイド β 蛋白に特異的に結合し、これを染色する物質の検索が従来から行われている。かかる物質としては、コンゴーレッド（パチトラー（Puchtler）ら、ジャーナル・オブ・ヒストケミストリー・アンド・サイトケミストリー、第10巻、35頁、1962年）およびチオフラビンS（パチトラー（Puchtler）ら、ジャーナル・オブ・ヒストケミストリー・アンド・サイトケミストリー、第77巻、431ページ、1983年）、チオフラビンT（レバイン（LeVine）、プロテインサイエンス、2巻、404-410ページ、1993年）ならびにクリサミンGおよびその誘導体（国際特許出願PCT/US96/05918、PCTUS98/07889）等が報告されているにすぎず、それ以外のグループの化合物については報告がない。報告されている化合物は、アミロイド β 蛋白に対する結合特異性、血液-脳関門透過性、溶解度、毒性等の面から問題が少なくない。それゆえ、報告されたこれらの化合物は未だアミロイドが蓄積する疾患の診断において実用化されていないのが現状である。

本発明は、上記事情に鑑み、 β アミロイド蛋白に対する結合特異性、ならびに血液-脳関門透過性が高く、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブとして使用できる物質であって、従来の物質とは異なるグループの物質を提供するものである。また本発明は、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブとして用いられる標識されたかかる物質、ならびにかかるプローブを含む画像診断用組

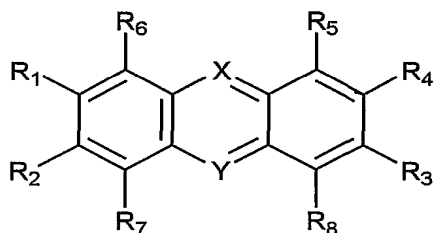
成物も提供する。

発明の概要

本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、式 I に示す化合物またはその塩もしくは溶媒和物が非常に高い β アミロイド蛋白に対する結合特異性、ならびに血液-脳関門透過性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

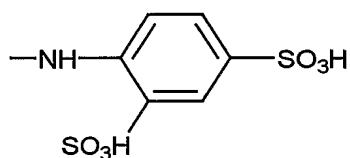
すなわち、本発明は、

(1) 式 I :

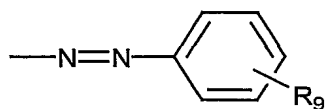


[式中、 R_1 および R_4 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、または炭素数 1 ～ 4 個のアルキルであり、

R_2 および R_3 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アミノ、炭素数 1 ～ 4 個のアルキルでモノー置換されたアミノ、炭素数 1 ～ 4 個のアルキルでジー置換されたアミノ、または



または



であり、

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、または炭素数 1 ～ 4 個のアルキルであり、

あるいは R_4 および R_5 は一緒になってベンゼンスルホン酸基を形成してもよく、あるいは R_1 および R_6 は一緒になってベンゼンスルホン酸基を形成しても

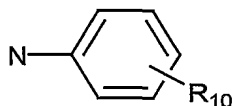
よく、スルホン酸基は形成されたベンゼン環のいずれの位置に結合していてもよく、

R_7 および R_8 はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、または炭素数1～4個のアルキルであり、

R_9 は水素、ハロゲン、アミノ、炭素数1～4個のアルキルでモノー置換されたアミノ、炭素数1～4個のアルキルでジー置換されたアミノであり、

XはCH、またはNであり、

YはN、S、または



であり、

R_{10} は水素、ハロゲンまたは炭素数1～4個のアルキルである]

で示されるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(2) 標識されている上記(1)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(3) 放射性核種で標識されている上記(1)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(4) ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F からなる群より選択される陽電子放出核種で標識されている上記(1)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(5) アクリジンオレンジ、アクリジンオレンジ塩酸塩、BF-009、ニュートラルレッドおよびニューメチレンブルーから選択され、 ^{18}F で標識されている上記(4)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(6) 上記(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および医薬上許容される担体を含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物、

(7) 化合物が標識されている上記(6)の組成物、

(8) 化合物が放射性核種で標識されている上記(6)の組成物、

(9) 化合物が ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F からなる群より選択される陽電子放出核種で標識されている上記(6)の組成物、

(10) 化合物が、アクリジンオレンジ、アクリジンオレンジ塩酸塩、BF-009、ニュートラルレッドおよびニューメチレンブルーから選択され、 ^{18}F で標識されているものである、上記(6)の組成物、

(11) 上記(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用キット、

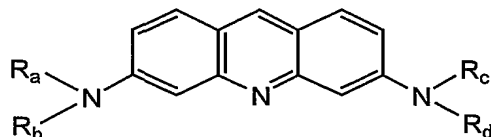
(12) 化合物が標識されている上記(11)のキット、

(13) 化合物が放射性核種で標識されている上記(11)のキット、

(14) 化合物が ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F からなる群より選択される陽電子放出核種で標識されている上記(11)のキット、ならびに

(15) 化合物が、アクリジンオレンジ、アクリジンオレンジ塩酸塩、BF-009、ニュートラルレッドおよびニューメチレンブルーから選択され、 ^{18}F で標識されているものである上記(11)のキットに関するものである。

式(I)で示される本発明の化合物のなかで好ましい化合物群は式II:

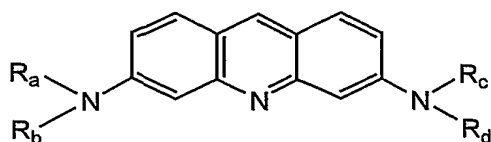


[式中、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して炭素数2~4個のアルキル基を表す]

で示される化合物群またはそれらの塩もしくは溶媒和物であり、この群に属する化合物のなかで3, 6-ビス(ジエチルアミノ)アクリジン塩酸塩が最も好ましい。以下、3, 6-ビス(ジエチルアミノ)アクリジン塩酸塩を「化合物BF-009」または「BF-009」と称す。

したがって、本発明は、

(1) 式II:



[式中、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して炭素数2~4個のアルキ

ル基を表す]

で示されるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(2) BF-O-O-9 またはその塩もしくは溶媒和物である (1) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

(3) 標識されている (1) または (2) に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(4) 標識が放射性核種である (3) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(5) 置換基 R_a ないし R_d のいずれかが放射線放出核種で標識されている

(4) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(6) 環上の水素が放射線放出核種で置換されている (4) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(7) 標識が γ 線放出核種である (4) ないし (6) のいずれかに記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(8) γ 線放出核種が ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I および ^{133}Xe からなる群より選択される (7) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(9) γ 線放出核種が ^{99m}Tc および ^{123}I からなる群より選択される (7) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(10) 標識が陽電子放出核種である (4) ないし (6) のいずれかに記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(11) 陽電子放出核種が ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O および ^{18}F からなる群より選択される (10) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(12) 陽電子放出核種が ^{18}F である (10) 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、

(13) 上記 (1) ないし (12) のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および医薬上許容される担体を含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物、

(14) ^{99m}Tc または ^{123}I で標識された BF-009 またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む (13) 記載の組成物、

(15) ^{18}F で標識された BF-009 またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む (13) 記載の組成物、

(16) 上記 (1) ないし (12) のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用キット、

(17) ^{99m}Tc または ^{123}I で標識された BF-009 またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む (16) 記載のキット、

(18) ^{18}F で標識された BF-009 またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む (16) 記載のキット、ならびに

(19) アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物またはキットを製造するための、上記 (1) ないし (12) のいずれかに記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用に関するものである。

発明の詳細な説明

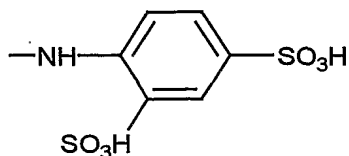
本発明のアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブとして使用される物質は上の一般式 I で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物である。

以下、式 I の化合物の各置換基について説明する。本明細書において、「炭素数 1～4 個のアルキル」という場合、メチル、エチル、プロピル、ブチル、およびそれらの構造異性体を包含するものとする。

R_1 または R_4 の例としては水素、メチル等が挙げられる。

炭素数 1～4 個のアルキルでモノ置換されたアミノである R_2 または R_3 の例としてはメチルアミノ基およびエチルアミノ基等が挙げられる。炭素数 1～4 個のアルキルでジ置換されたアミノである R_2 または R_3 の例としてはジメチルアミノ基およびジエチルアミノ基等が挙げられる。 R_2 または R_3 が炭素数 1～4 個のアルキルでジ置換されたアミノである場合、その窒素においてオニウムイオンの形態となり、後述するようにオニウム塩を形成しうる陰イオンとでオ

ニウム塩を形成してもよい。 R_2 または R_3 基が

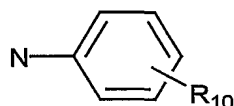


である場合、そのスルホン酸基において塩が形成されてもよい（かかる塩については後述する）。

R_2 または R_3 中に置換基 R_9 で置換されたベンゼン環が含まれる場合、置換基 R_9 はフェニル環のどの位置にあってもよい。

R_5 は水素であるが、 R_4 および R_5 が一緒になってベンゼンスルホン酸基を形成してもよく、そのスルホン酸基は形成されたベンゼン環のいずれの位置に結合していてもよく、また塩を形成してもよい（かかる塩については後述する）。

XはCH、またはN(H)であり、YはN、S、または

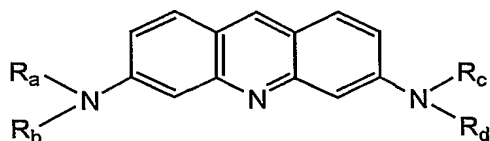


である。XまたはYに含まれる窒素、イオウにおいてオニウムイオンとなり、後述するようにオニウム塩を形成しうる陰イオンとでオニウム塩が形成されてもよい。Yが上記の置換基 R_{10} で置換されたベンゼン環である場合、置換基 R_{10} はベンゼン環のどの位置にあってもよい。

式Iの化合物の具体例としては、BF-009、アクリジンオレンジのごとき式(I I) [後で詳述] に包含される化合物、あるいはニュートラルレッド、アズールA、ニューメチレンブルー、フェノサフラニン、メチレンバイオレット3RAX、サフラニンT、アゾカルミンB等の色素類が挙げられる。通常には、式Iの化合物は、その窒素またはイオウと陰イオンとの間でオニウム塩を形成した形態となっている。例えば、上述のごとく式Iの R_2 、 R_3 に含まれる窒素またはYの窒素またはイオウと陰イオンとの間においてオニウム塩を形成してもよい。式Iの化合物とオニウム塩を形成しうる陰イオンとしては、ハロゲン化物イオン、有機酸イオン、スルホン酸イオン、過塩素酸イオン等の陰イオンが挙げられる。また、式Iの化合物の他の種類の塩も本発明に包含される。式Iの化合物中のいずれかの官能基とともに塩が形成されてもよい。例えば、上述のごとく化合物中

にスルホン酸基が存在するような場合、これと金属との間に塩が形成されてもよい。かかる塩の例としては、リチウム、ナトリウム、カリウムのごときアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム、バリウムのごときアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。式 I の化合物が水酸基を含む場合、その水素がナトリウム、カリウム等の金属となっている化合物も、本発明に包含される。さらに、式 I の化合物と金属塩とで形成される錯体（例えば塩化マグネシウム、塩化鉄のごとき金属塩とで形成される錯体）も本明細書においては式 I の化合物の塩に含めることとする。本発明化合物を組成物またはキットに使用する場合、医薬上許容される塩であることが好ましい。式 I の化合物の医薬上許容される塩としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素のごときハロゲン化物イオンとのオニウム塩の形態となる場合のほか、ナトリウム、カリウム、カルシウムのごとき金属との塩、さらには塩化鉄、塩化コバルトのごとき金属塩とで形成される錯体等が挙げられる。上記の式 I の化合物のこれらの塩は本発明に包含される。また、式 I の化合物の溶媒和物も本発明に包含される。溶媒和物としては、水和物、メタノール和物、エタノール和物、アンモニア和物等が挙げられる。本発明組成物またはキットに使用する場合、やはり医薬上許容されるものが好ましく、医薬上許容される溶媒和物としては、水和物、エタノール和物等が挙げられる。また、式 (I) の化合物には互変異性体が存在するものもあり、それらが式 (I) の化合物に含まれることも当業者に明らかであろう。本明細書において、「本発明化合物」という場合、式 I の化合物、ならびにその塩および溶媒和物を包含するものとする。

本発明の好ましい化合物は上記式 (I) :



で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物である。これらの化合物においても式 (I) に関する塩、溶媒和物、異性体についての説明および定義があてはまる。置換基 $R_a \sim R_d$ はそれぞれ独立して炭素数 2 ~ 4 個のアルキル基であるが、これらのアルキル基の構造異性体も含まれ、例えば、*i*-プロピル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基も含まれる。 $R_a \sim R_d$ すべてがエチルであり、環

中のヘテロ原子Nにおいて塩酸塩となっている化合物、すなわちBF-O-O-9が最も好ましい本発明の化合物である。

本発明においては、アミロイドが蓄積する疾患における体内のアミロイド、詳細にはβアミロイド蛋白にインビボにおいて特異的に結合する式Iまたは式IIの化合物またはその塩もしくは溶媒和物をアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブとして使用する。本明細書における「アミロイドが蓄積する疾患」とは、上述のごとくアミロイド蛋白、詳細にはβアミロイド蛋白の体内における沈着を特徴とし、これをマーカーとして診断可能な疾病をいい、アルツハイマー病、ダウン症候群等が挙げられる。

アミロイドが蓄積する疾患の診断においては本発明化合物を標識したものをプローブとして使用するのが一般的である。標識には、蛍光物質、アフィニティー物質、酵素基質、放射性核種等がある。アミロイドが蓄積する疾患の画像診断には通常、放射性核種で標識したプローブを使用する。当該分野においてよく知られた方法により種々の放射性核種で本発明化合物を標識することができる。例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{131}I 等は以前から使用されている放射性核種であり、インビトロでの利用例が多い。画像診断プローブおよびその検出手段に求められる一般的要件としては、インビボで診断できること、患者へのダメージが少ないこと（特に非侵襲的であること）、検出感度が高いこと、半減期が適当な長さであること（標識プローブ調製時間、診断時間が適当であること）等が挙げられる。そこで、最近では、高い検出感度と物質透過性を示すγ線を利用した陽電子断層撮影法（PET）またはγ線放出核種によるコンピューター断層撮影法（SPECT）が用いられるようになってきた。このうち、PETは、陽電子放出核種から正反対の方向に放射される2本のγ線を1対の検出器により同時計数法により検出するので、解像力や定量性に優れた情報が得られるので好ましい。SPECT用には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I 、 ^{133}Xe 等のγ線放出核種で本発明化合物を標識することができる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ および ^{123}I がSPECTによく用いられている。PET用には ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 、 ^{62}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{76}Br 等の陽電子放出核種で本発明化合物を標識することができる。陽電子放出核種のなかでも、半減期が適当であること、標識しやすさ等の点から ^{11}C

C、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F が好ましく、 ^{18}F が特に好ましい。陽電子放出核種、 γ 線放出核種等の放射線放出核種での本発明化合物の標識位置は、式 I または式 I I 中の化合物のいずれの位置であってもよい。例えば、側鎖 ($\text{R}_1 \sim \text{R}_{10}$ 置換基または $\text{R}_a \sim \text{R}_d$ 置換基) が陽電子放出核種、 γ 線放出核種等の放射線放出核種で標識されていてもよく、あるいは環上の水素が陽電子放出核種、 γ 線放出核種等の放射線放出核種で置換されていてもよい。かかる標識された式 I または式 I I の化合物も本発明に包含される。例えば、本発明化合物を ^{18}F で標識する場合、式 I または式 I I の側鎖 ($\text{R}_1 \sim \text{R}_{10}$ 置換基または $\text{R}_a \sim \text{R}_d$ 置換基) が ^{18}F で標識されていてもよく、あるいは環上の水素が ^{18}F で置換されていてもよい。例えば、式 I または式 I I の本発明化合物中の $\text{R}_1 \sim \text{R}_{10}$ または $\text{R}_a \sim \text{R}_d$ のいずれかに含まれる水素を ^{18}F で置換してもよい。

^{18}F をはじめとする放射線放出核種にて標識するのに適した本発明化合物としては、ニュートラルレッドおよびニューメチレンブルー、あるいは式 (I I) の化合物、例えば、BF-009、アクリジンオレンジ、アクリジンオレンジ塩酸塩等が挙げられるがこれらに限らない。上記の式 (I) の化合物に関する説明と同様に、標識は式 (I I) の化合物のいずれの位置に存在していてもよい。側鎖 ($\text{R}_a \sim \text{R}_d$ 置換基) そのものに標識してもよく、あるいは環そのものに標識してもよい。 ^{18}F にて標識するのに特に好ましい化合物は BF-009 である。化合物 BF-009 において $\text{R}_a \sim \text{R}_d$ 基 (エチル基) のいずれか 1 つの水素が ^{18}F で置換されている化合物が特に好ましい。

一般的には、これらの核種はサイクロトロンまたはジェネレーターと呼ばれる装置により産生される。当業者は、産生核種に応じた産生方法および装置が選択可能である。そのようにして産生された核種を用いて本発明化合物を標識することができる。

これらの放射性核種で標識された標識化合物の製造方法は当該分野においてよく知られている。代表的な方法としては、化学合成法、同位体交換法および生合成法がある。化学合成法は従来から広く用いられており、放射性の出発物質を用いること以外は通常の化学合成法と本質的に変わらない。この方法により種々の核種が化合物に導入されている。同位体交換法は、簡単な構造の化合物中の ^3H 、

^{35}S 、 ^{125}I 等を複雑な構造の化合物中に移して、これらの核種で標識された複雑な構造の化合物を得る方法である。生合成法は ^{14}C 、 ^{35}S 等で標識した化合物を微生物等の細胞に与えてこれらの核種が導入された代謝産物を得る方法である。

標識位置については、通常的合成と同様に合成スキームを目的に応じて設計することにより、所望位置に標識を導入することができる。かかる設計は当業者によく知られている。

また、例えば、比較的半減期の短い ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等の陽電子放出核種を用いる場合、病院等の施設内の設置された（超）小型サイクロトロンから所望核種を得て、上記の方法により所望化合物を所望位置で標識して、即座に診断、検査、治療等に使用することも可能となっている。

これらの当業者に公知の方法により、本発明化合物の所望位置に所望核種を導入して標識することができる。

本発明標識化合物の対象への投与は局所的であってもよく、あるいは全身的であってもよい。投与経路としては、皮内、腹腔内、静脈、動脈、または脊髄液への注射または輸液等があるが、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位等の要因により選択できる。本発明プローブを投与して、 β アミロイド蛋白への結合および崩壊のための十分な時間経過後、PET、SPECT等の手段で検査部位を調べることができる。これらの手段は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の状態、検査部位等の要因に応じて適宜選択できる。

放射性核種で標識された本発明化合物の用量は、疾病の種類、使用核種、使用化合物、対象の年齢、身体的状態、性別、疾病の程度、検査部位等により様々である。特に、対象の被曝量については十分に注意する必要がある。例えば、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種により標識された本発明化合物の放射エネルギーは、通常には、3.7メガベクレルないし3.7ギガベクレル、好ましくは、18メガベクレルないし740メガベクレルの範囲である。

また本発明は、本発明化合物を含むアミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物を提供する。本発明組成物は、本発明化合物および医薬上許容される担体を含む。組成物中の本発明化合物は標識されていることが好ましい。上記のごとき

標識法は様々であるが、インビボでの画像診断用途には放射性核種（特に ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F のごとき陽電子放出核種）で標識されていることが望ましい。本発明組成物の形態は、その目的からすれば注射あるいは輸液可能な形態であることが好ましい。したがって、医薬上許容される担体は液体であるものが好ましく、リン酸カリウム緩衝液、生理食塩水、リンゲル液、蒸留水等のごとき水性溶媒、あるいはポリエチレングリコール、植物性油脂、エタノール、グリセリン、ジメチルスルホキサイド、プロピレングリコール等のごとき非水性溶媒があるが、これらに限らない。担体と本発明化合物との配合比率は、適用部位、検出手段等に応じて適宜選択できるが、通常には10万対1ないし2対1の比率であり、好ましくは1万対1ないし10対1の比率である。また、本発明組成物はさらに公知の抗菌剤（例えば、抗生剤等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン等）、バッファー（例えば、トリス塩酸バッファー、ヘプスバッファー等）、浸透圧調節剤（例えば、グルコース、ソルビトール、塩化ナトリウム等）等を含含有していてもよい。

さらに本発明は、本発明化合物を必須の構成成分として含むアミロイドが蓄積する疾患の画像診断用キットを提供する。通常には、キットは、本発明化合物、それを溶解する溶剤、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤等の各成分を別個に、あるいはいくつかを一緒にしてそれぞれの容器に入れたものをひとまとめにしたものである。本発明化合物は未標識であっても、標識されていてもよい。未標識の場合、上で説明したような通常の方法により、使用前に本発明化合物を標識することができる。また本発明化合物は凍結乾燥粉末等の固形として提供してもよく、あるいは適当な溶媒中に溶解して提供してもよい。溶剤としては上述の本発明組成物に用いる担体と同様のものであってよい。また、バッファー、浸透圧調節剤、抗菌剤、局所麻酔剤等の各成分も上述の本発明組成物に使用するものと同様のものであってよい。容器は種々のものを適宜選択できるが、本発明化合物への標識導入操作に適した形状とすることもでき、化合物の性質に応じて遮光性の材質のものとしてもよく、あるいは患者への投与に便利のようにバイアル、または注射器等の形状とすることもできる。また、キットは診断に必要な器具類、例えば注射器、輸液セット、あるいはPET装置に使用する器具類等

を適宜含んでいてもよい。通常、キットには説明書を添付する。

さらに、本発明化合物がアミロイドβ蛋白に特異的に結合することから、本発明化合物を未標識のまま、あるいは標識して、インビトロでのアミロイドβ蛋白の検出、定量等に使用することもできる。例えば、顕微鏡標本のアミロイドβ蛋白染色、試料中のアミロイドβ蛋白の比色定量、あるいはシンチレーションカウンターを用いたアミロイドβ蛋白の定量等に本発明化合物を使用してもよい。

方法および実施例

次に、本発明化合物のスクリーニング方法について説明する。

(1) βシート構造をとったアミロイドβ蛋白の定量方法—被験化合物のβ構造認識度の測定方法

βシート構造をとったアミロイドβ蛋白を試験管内で定量化する方法はすでにいくつか報告されているが、本発明においてはLeVineの方法（プロテインサイエンス、2巻、404-410ページ、1993年）およびWoodsらの方法（ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー、256巻、870-877ページ1996年）を参考に、これらを改変して試験に供した。すなわち、アミロイドβ蛋白（ペプチド研究所より購入）をリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）に溶解し、37℃で4日間放置した。同緩衝液に溶解した被験化合物（最終濃度1マイクロモル）を96穴マイクロプレートに50マイクロリットルずつ分注した後、4日間放置したアミロイドβ蛋白溶液を50マイクロリットルずつ添加した。次いでグリシン-NaOH緩衝液（pH8.5）に溶解したチオフラビンT（アミロイドβ蛋白のβ構造の程度に依存して蛍光を発する）を100マイクロリットルずつ添加し（最終濃度3マイクロモル）、直ちに蛍光マイクロプレートリーダー（モレキュラーデバイス社製、fmax型）で励起波長442ナノメートル、測定波長485ナノメートルで蛍光度を測定した。チオフラビン単独の蛍光度をA、アミロイドβ蛋白とチオフラビンT共存下のそれをB、アミロイドβ蛋白とチオフラビンTと被験化合物共存下のそれをCとすると、各被験化合物のβ構造認識度は以下の式で算出した（特記しないかぎり、被験化合物濃度は1マイクロモルとした）。

$$\text{被験化合物 } \beta \text{ 構造認識度 (\%)} = \{ (B - C) / (B - A) \} \times 100$$

この β 構造認識度が大きいほど、被験化合物はアミロイド β 蛋白に対する結合特異性が高いといえる。

(2) インスリンの β 構造認識度測定方法

ヒト生体内にはインスリン、アミリン等、アミロイド β 蛋白以外に β シート構造をとる蛋白が存在することが知られている (Burketら、バイオケミストリー、第11巻、2435-2439ページ、1972年。Ashburnら、ケミストリー・アンド・バイオロジ、第3巻、351-358ページ、1996年)。アミロイド蛋白を認識することによりアルツハイマー病をはじめとするアミロイドが蓄積する疾患を診断するプローブは、アミロイド β 蛋白に対してより親和性が高く、それ以外の β シート構造をとる蛋白にはより親和性が低いことが望ましい。そこで β 構造をとったインスリンに対する各化合物の親和性を測定した。

インスリンの β シート構造を試験管内で定量する方法は、klunkらの報告 (ジャーナル・オブ・ヒストケミストリー・アンド・サイトケミストリー、第37巻、1273-1281ページ、1989年)を参考に、これに若干の改変を加えて試験に供した。すなわち、インスリン(シグマ社より購入)を脱イオン水で溶解し、塩酸でpH2に調整した後、92℃で10分間加熱後、ドライアイス/エタノール冷却槽で冷却した。その後92℃で3分間の加熱およびドライアイス/エタノール冷却槽での冷却を7、8回繰り返した。これをさらにリン酸緩衝液 (pH7.4)で0.1mg/mlに希釈し、96穴マイクロプレートに50マイクロリットルずつ分注した。脱イオン水で溶解した被験化合物を50マイクロリットルずつ分注した後、グリシン-NaOH緩衝液 (pH8.5)に溶解したチオフラビンT(β 構造の程度に依存して蛍光を発する)を100マイクロリットルずつ分注し、蛍光マイクロプレートリーダー (モレキュラーデバイス社製、fmax型)で励起波長442ナノメートル、測定波長485ナノメートルで蛍光度を測定した。チオフラビンT単独の蛍光度をD、インスリンとチオフラビンT共存下のそれをE、インスリンとチオフラビンTと被験化合物共存下のそれをFとする

と、各被験化合物のインスリンβ構造認識度は以下の式で算出した。

$$\text{被験化合物のインスリン}\beta\text{構造認識度 (\%)} = \{(E - F) / (E - D)\} \times 100$$

この数値をもとに BSAS (バイオロジカル スタテスチカル アナリシス システム) 統計プログラムを用いて、各被験化合物のインスリンβシート構造を認識する50%有効濃度(EC_{50})を求めた。

(3) 被験化合物の分配係数測定方法

化合物の水と脂質との分配係数はその化合物の血液-脳関門透過性の指標になることが知られている (ベグレイ、ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー第48巻、136-146ページ、1996年、およびブッチワルドおよびボダー、カレント・メディシナル・ケミストリー、第5巻、353-380ページ、1998年)。

そこで、水/1-オクタノール分配係数を測定することにより血液-脳関門透過性の指標とした。

油相には1-オクタノール、水相にはリン酸緩衝液 (pH 7.3) または超純水を用いた。被験化合物の適当量を油相または水相に溶解し、両相を同一試験管内に入れ、室温で30分間はげしく振盪した。室温で1時間以上静置した後、2000回転で10分間遠心分離し、さらに1時間室温に静置した。水相および油相をそれぞれサンプリングし、これを96穴マイクロプレートに移した。マイクロプレートリーダー (モレキュラーデバイス社製、スペクトラマックス250型) を用いて、それぞれの被験化合物の最大吸収波長で吸光度を測定し、あらかじめ求めておいた検量線から被験化合物の濃度を算出した。分配係数は以下の式で算出した。

$$\text{被験化合物の分配係数} = \text{油相の被験化合物の濃度} / \text{水油相の被験化合物の濃度}$$

この分配係数が大きいほど、被験化合物の血液-脳関門透過性が高いといえる。

(4) 有用係数の算出

β 構造認識度（被験化合物のアミロイド β 蛋白への結合特異性）、と分配係数（被験化合物の血液－脳関門透過性）との積を有用係数と定義すると、この係数は実際にヒトに被験化合物を投与した際、被験化合物が血液－脳関門を透過し、脳内アミロイド β 蛋白にどれだけ結合するかの指標となると考えられる。

各被験化合物の有用係数を以下の式により計算した。

被験化合物の有用係数＝被験化合物の β 構造認識度 \times 被験化合物の分配係数

この有用係数が大きいほど、被験化合物はアミロイドが蓄積する疾患の診断プローブとして適当であるといえる。

（５）急性毒性試験

本発明化合物の急性毒性をマウスを用いて静脈内投与で検討した。５週齢の C r j : C D 1 系雄性マウスを 1 群 4 匹として使用した（各群の平均体重 30～31 g）。各化合物は生理的食塩水（大塚製薬株式会社）に溶解し、尾静脈を介して 10 mg / ml または 100 mg / kg の単回静脈内投与を行い、７日後まで観察した。

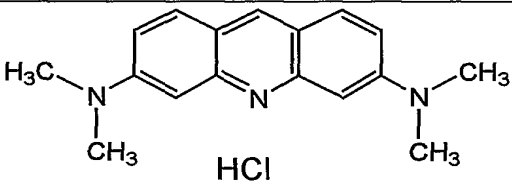
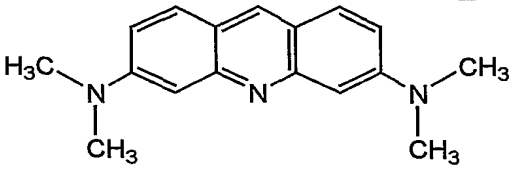
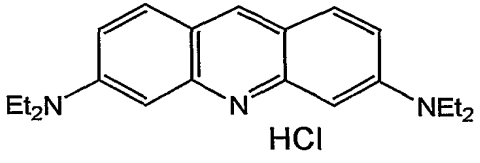
以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を何ら限定するものではない。

実施例 1

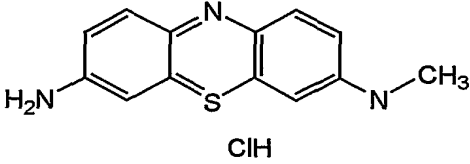
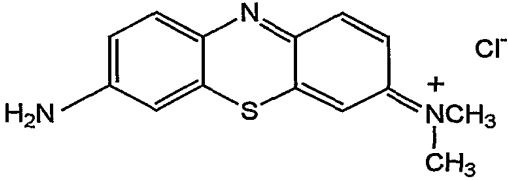
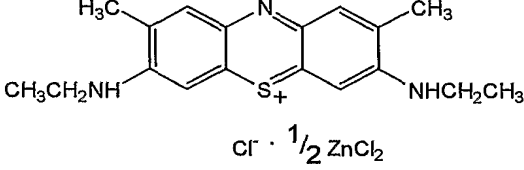
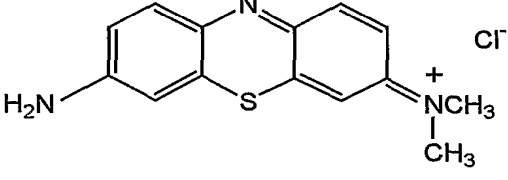
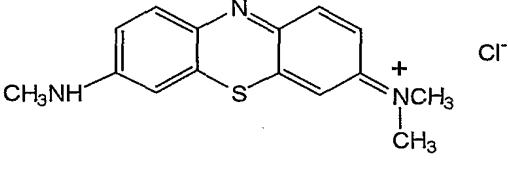
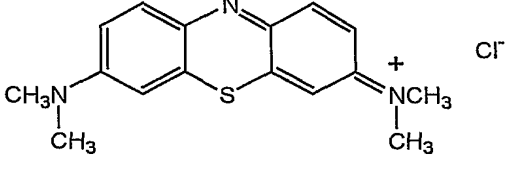
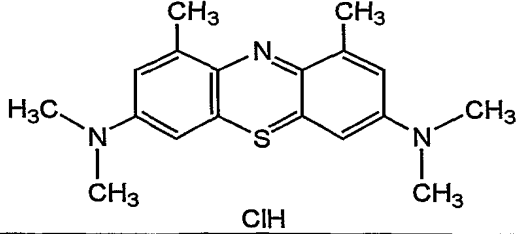
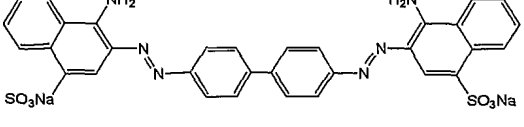
本発明化合物の典型例として、アクリジンオレンジ（およびその塩酸塩）、化合物 BF-009（3, 6-ビス（ジエチルアミノ）アクリジン塩酸塩、タナベ R&D サービスにて合成）、ニュートラルレッド、ジャヌスグリーン B SA-171、フェノサフラニン、メチレンバイオレット 3 RAX、サフラニン T、アゾカルミン B、チオニン過塩素酸塩 SA-252、アズール A、アズール B、アズール C SA202、ニューメチレンブルー、トルイジンブルー O、メチレンブルー、1, 9-ジメチルメチレンブルー塩酸塩 SA-251 につき、上記

(1) に記載した測定方法により β 構造認識度を測定した。特に説明しないかぎり、これらの化合物は市販の特級品または注文による合成品（純度 98% 以上）である。さらに、アクリジンオレンジ（およびその塩酸塩）、化合物 BF-009、ニュートラルレッド、フェノサフラニン、メチレンバイオレット 3RAX、サフラニン T、アゾカルミン B、アズール A、アズール B、ニューメチレンブルー、トリイジンブルー O、メチレンブルーについては上記 (3) に記載した方法により分配係数を測定し、上記 (4) に記載の方法により有用係数を算出した。結果を表 I に示す。表 I 中の数値は測定を 2 回行った平均値であるが、太字のものは測定を 3 回行った平均値である。対照として、従来よりアミロイド β 蛋白への結合が知られている化合物（コンゴレッド、クリサミン G およびその 2Na 塩、化合物 X34（1, 4-ビス〔2-（3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル）エテン-1-イル〕-ベンゼン、タナベ R&D サービスにて合成にて合成）およびその 2Na 塩（タナベ R&D サービスにより合成））についての同一条件での測定結果も併せて表 I に示す。表 I 中の構造式はその化合物の存在形態の一例を示すものである。

表 I

化合物	β 構造 認識度 (%)	分配 係数	有用 係数	構造式
アクリジンオレンジ 塩酸塩	79.7	59	4438	
アクリジンオレンジ	96.0	33	3169	
BF-009	92.0	>100	>9200	

ニュートラルレッド ⁺	85.5	>100	>8550	
シヤスグリーンB	82.0			
フェノサフラニン	42.6	9.9	422	
メチレンバイオレット 3RAX	69.0	48	3312	
サフラニン T	38.0	30	1140	
アゾカルビンB	46.8	<0.01 (検出 不可 能)	<0.468	
チオニン過塩素 酸塩	43.6			

アズールC	83.0			 ClH
アズール A	87.7	4.3	377	 Cl ⁻
ニューメチレンブルー	75.2	46	4089	 Cl ⁻ · 1/2 ZnCl ₂
トルイシンブルーO	78.1	9.1	707	 Cl ⁻
アズール B	77.6	4.5	349	 Cl ⁻
メチレンブルー	77.8	2.4	187	 Cl ⁻
1,9-ジメチル-メチレンブルー	84.8			 ClH
コンゴレッド	89.3	0.74	66	

クリサミンG	66.8	9.7 (pH 5)	649	
クリサミンG-2Na	84.5	2.7	228	
X34	73.9	3.4	251	
X34-2Na	74.0	2.7	200	

表 I に示すように、従来報告されていた対照化合物とは異なるグループに属する本発明化合物は、 β 構造を認識することがわかる。本発明化合物の β 構造認識度は対照化合物と同じオーダーであった。また、本発明化合物は対照化合物と比べて分配係数が高い傾向を示し、従って有用係数も上記対照化合物と比較して 1 オーダーないし 3 オーダー以上高くなっている。ニュートラルレッドの有用係数が極めて高い。最高の有用係数は化合物 B F - 0 0 9 において得られた。アクリジンオレンジ（およびその塩酸塩）、ニューメチレンブルーおよびメチレンバイオレット 3 R A X の有用係数も比較的高い。したがって、本発明化合物はアミロイド β 蛋白に特異的に結合でき、しかも血液-脳関門透過性が極めて高く、アミロイドが蓄積する疾患の診断プローブとして利用価値が極めて高いといえる。

実施例 2

さらに B F - 0 0 9、アクリジンオレンジ（遊離型）、ニュートラルレッド、フェノサフラニン、サフラニン T のインスリン β 構造認識度を上記（2）の方法により測定した結果を表 I I に示す。対照としてコンゴーレッドおよびクリサミ

ンGも同等に測定した。測定は2回行い、表 I I には平均値を示す。BF-009のインスリンβシート認識度が最も高く、それ以外の本発明の化合物のインスリンβ構造認識度は、対照のコンゴーレッドおよびクリサミンGと同程度であった。

EC₅₀からみてBF-009の効力はコンゴーレッドの約2.35倍、クリサミンGの約3.89倍であったが、上記(4)記載の方法で算出したBF-009の有用係数はコンゴーレッドの約>139倍(>9200/66)、クリサミンGの約>14倍(>9200/649)であった。以上のことからBF-009はインスリンよりもアミロイドが沈着する疾患のプロープとしてコンゴーレッドおよびクリサミンGと比較してそれぞれ約>59倍(>139/2.35)および約>3.6倍(>14/3.89)適当であると考えられた。

表 I I

化合物	インスリンのβシート構造認識度 EC ₅₀ (マイクロM)
BF-009	0.065
アクリジンオレンジ	0.309
ニュートラルレッド	0.285
フェノサフラニン	0.199
サフラニン T	0.230
コンゴーレッド	0.153
クリサミン G	0.253

実施例 3

次に、BF-009、アクリジンオレンジ（遊離型）、ニュートラルレッド、ニューメチレンブルー、メチレンバイオレット3RAXについて上記(5)記載の方法により行った急性毒性試験の結果を表 I I I に示す。

表 I I I

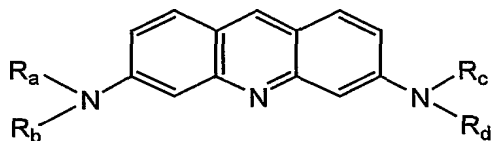
化合物	最大耐量 (mg/kg、静脈内投与)
BF-009	≥10
アクリジンオレンジ	≥100
ニュートラルレッド	≥100
ニューメチレンブルー	≥100
メチレンバイオレット3 RAX	≥100

一般にヒトでのPET撮影にはポジトロン標識および未標識化合物の総投与量として、 1×10^{-12} から $1 \times 10^{-5} \text{ mg/kg}$ の静脈内投与が用いられ、多くの場合 1×10^{-10} から $1 \times 10^{-7} \text{ mg/kg}$ の静脈内投与が用いられる。アクリジンオレンジ、ニュートラルレッド、ニューメチレンブルー、メチレンバイオレッド3 RAXの静脈内投与時の最大耐量とPET撮影時に必要な総化合物量をみると、両者の間には少なくとも100万倍以上の開きがあることから、これらの化合物はPET撮影用のプローブとしては極めて安全性の高い化合物と考えられる。BF-009の静脈内投与時の最大耐量とPET撮影時に必要な総化合物量をみると、両者の間には少なくとも10万倍以上の開きがあることから、BF-009はPET撮影用のプローブとしては極めて安全性の高い化合物と考えられる。

以上説明したように、本発明によれば、従来の化合物とは異なるグループに属し、アミロイド β 蛋白に対する結合特異性が高く、血液-脳関門透過性が高く、しかも極めて安全性の高い、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用化合物が提供される。式(I I)で示される化合物が本発明において好ましく、とりわけ化合物BF-009は有用係数が高く、最も好ましい化合物である。それゆえ、本発明によれば、式(I I)で示されるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用化合物、特にBF-009、それらを含むアミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物およびキットが提供される。かかる化合物、組成物、またはキットを用いることにより、疾病の早期における正確な診断が可能となる。

請求の範囲

1. 式 I I :



[式中、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d はそれぞれ独立して炭素数2～4個のアルキル基を表す]

で示されるアミロイドが蓄積する疾患の画像診断プローブ用化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

2. BF-009 またはその塩もしくは溶媒和物である請求項1記載の化合物または塩もしくは溶媒和物。

3. 標識されている請求項1または2に記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

4. 標識が放射性核種である請求項3記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

5. 置換基 R_a ないし R_d のいずれかが放射線放出核種で標識されている請求項4記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

6. 環上の水素が放射線放出核種で置換されている請求項4記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

7. 標識が γ 線放出核種である請求項4ないし6のいずれかに記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

8. γ 線放出核種が ^{99m}Tc 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl 、 ^{123}I および ^{133}Xe からなる群より選択される請求項7記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

9. γ 線放出核種が ^{99m}Tc および ^{123}I からなる群より選択される請求項7記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

10. 標識が陽電子放出核種である請求項4ないし6のいずれかに記載の化合

物またはその塩もしくは溶媒和物。

1 1. 陽電子放出核種が ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O および ^{18}F からなる群より選択される請求項 1 0 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

1 2. 陽電子放出核種が ^{18}F である請求項 1 0 記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物。

1 3. 請求項 1 ないし 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物および医薬上許容される担体を含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物。

1 4. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ または ^{123}I で標識されたBF-009またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む請求項 1 3 記載の組成物。

1 5. ^{18}F で標識されたBF-009またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を含む請求項 1 3 記載の組成物。

1 6. 請求項 1 ないし 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む、アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用キット。

1 7. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ または ^{123}I で標識されたBF-009またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む請求項 1 6 記載のキット。

1 8. ^{18}F で標識されたBF-009またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を必須の構成成分として含む請求項 1 6 記載のキット。

1 9. アミロイドが蓄積する疾患の画像診断用組成物またはキットを製造するための、請求項 1 ないし 1 2 のいずれかに記載の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D219/08, 241/46, A61K51/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D219/08, 241/46, A61K51/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 3563751, A (du Pont de Nemours and Company), 16 February, 1971 (16.02.71),	1-12
A	Full text (Family: none)	13-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2001 (16.05.01)Date of mailing of the international search report
29 May, 2001 (29.05.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D219/08, 241/46, A61K51/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D219/08, 241/46, A61K51/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
日本国公開実用新案公報 1971-1992
日本国登録実用新案公報 1994-1996
日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 3563751, A (du Pont de Nemours and Company) 16. 2月. 1971 (16. 02. 71)	1-12
A	全文 (ファミリーなし)	13-19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
16. 05. 01

国際調査報告の発送日

29.05.01

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
田村 聖子

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247